

THESIS

MUNICH

1969

ÜBER DEN EINFLUSS EINIGER  
ALKOHOLISCHER GETRÄNKE AUF  
DIE SPONTANE FIBRINOLYSE IN VIVO

MANFRED VON INGERSLEBEN





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus der I.Med.Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. H.Schwiegk

---

ÜBER DEN EINFLUSS EINIGER ALKOHOLISCHER  
GETRÄNKE AUF DIE SPONTANE FIBRINOLYSE IN VIVO

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen

Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität

zu München

vorgelegt von

Manfred von Ingersleben

aus München

1969

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität  
München

|                      |                      |
|----------------------|----------------------|
| Berichterstatter:    | Prof. Dr. R. Marx    |
| Mitberichterstatter: | Prof. Dr. Schwiegk   |
| Dekan:               | Prof. Dr. F. Marguth |

Tag der mündlichen Prüfung: 25.2.1969

## Inhaltsverzeichnis

|                                               | Seite |
|-----------------------------------------------|-------|
| EINLEITUNG                                    | 1     |
| LITERATUR                                     | 2     |
| METHODIK                                      | 4     |
| 1. Euglobulin-Lysistest (ELT)                 | 4     |
| 2. Fearnley-Test                              | 5     |
| BEURTEILUNG DER METHODEN                      | 6     |
| Euglobulin-Lysistest                          | 6     |
| Fearnley-Test                                 | 8     |
| UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE                 | 15    |
| Signifikanztest                               | 15    |
| Gruppe I: Bier                                | 17    |
| 1. Fearnley-Test                              | 21    |
| 2. ELT                                        | 21    |
| Gruppe II: Hopfenextrakt                      | 23    |
| Gruppe III: Whisky                            | 27    |
| 1. Fearnley-Test                              | 27    |
| 2. ELT                                        | 28    |
| Gruppe IV: Äthylalkohol                       | 28    |
| 1. Fearnley-Test                              | 30    |
| 2. ELT                                        | 30    |
| ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE UND DISKUSSION | 34    |
| ZUSAMMENFASSUNG                               | 40    |
| LITERATURVERZEICHNIS                          | 41    |
| Lebenslauf                                    |       |



## EINLEITUNG

Die Bedeutung des fibrinolytischen Systems für die Pathogenese von Krankheiten oder von Komplikationen ist gerade in letzter Zeit bei Studien an Neoplasmen (GASTPAR, 1) und der Leberzirrhose (SHERRY u. Ma, 2,3) wieder in den Vordergrund gestellt worden.

Eine Hyperfibrinolyse, die zu Koagulopathien führt, kennen wir z.B. bei Hypoxie, Schock, manchen Leukämien und Leberzirrhosen (Zusammenfassung von SHERRY, 4) und nach PSCHYREMBEL (5) zusammen mit ausgedehnten intravaskulären Gerinnungen z.B. bei vorzeitiger Placentalösung.

Bei diesen Krankheiten kann unter Umständen (MARX u. Ma) eine Fibrinolysehemmung nötig sein, wofür zur Zeit EACA, Trasylol, AMCA und PAMBA zur Verfügung stehen.

Hemmung der Fibrinolyse scheint die Krebsmetastasierung fördern zu können (CLIFFTON, zit. nach 6). In Tierversuchen wurde gezeigt, daß Fibrinolytika die Haftungs-tendenz von Tumorzellen am Gefäßendothel verringern können (Übersicht bei GASTPAR, 1).

Bei Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten hatten, fanden CHAKRABARTI, FEARNLEY u. Ma (7) mit dem verwendeten Verfahren in 34% eine niedrige fibrinolytische Aktivität des Blutes gegenüber 10% bei gesunden Kontrollpersonen.

So ist die Untersuchung von Getränken, die eine Fibrinolysehemmung bewirken können, von diätetischem, therapeutischem und theoretischem Interesse.

## LITERATUR

Die Beeinflussung der Fibrinolyse durch alkoholische Getränke ist Gegenstand von Untersuchungen gewesen, seit 1960 FEARNLEY u. Ma durch eine Zufallsbeobachtung feststellten, daß Biergenuß die spontane fibrinolytische Aktivität des Blutes, nach ihrer Methode bestimmt, vermindert (8).

FEARNLEY untersuchte auch Whisky und absoluten Alkohol, bemerkte aber keinen gleichartigen Effekt. Er schloß daraus, daß ein anderer Bestandteil des Bieres als Alkohol für die Aktivitätsverminderung verantwortlich sein müsse.

NILSSON u. Ma (9) untersuchten 1961 Bier, Wein, Alkohol, Trauben, Traubensaft und evaporierten Rotwein in vivo und fanden einen antifibrinolytischen Effekt des Blutes auf Fibrinolysekinase nach Genuß von Bier, Wein und evaporiertem Wein, nicht aber nach Zufuhr von Trauben, Traubensaft und absolutem Alkohol. In vitro-Versuche bestätigen dies.

Daraufhin testeten die Autoren verschiedene Pektine in vitro und fanden, daß sie einen hemmenden Einfluß auf Schweineherzaktivator und Urokinase hatten. Sie schlossen daraus, daß ein resorbierbares Pektin aus Traubenmark das fibrinolysehemmende Prinzip in Wein und Bier sein müsse.

RUX (10) (Labor von R. MARX) untersuchte in ihrer Dissertation 1964 nochmals Bier, Rotwein und Pektin in vitro und Bier in vivo mit den gleichen und anderen Methoden. Sie bestätigte die Hemmung der spontanen Fibrinolyse in vivo durch Bier mit dem Fearnley-Test und dem Euglobulin-Lysistest (ELT), sowie den antifibrinolytischen Effekt der genannten Substanzen in vitro. Sie bezweifelte jedoch NILSSONs Annahme, im Pektin das Inhibitorprinzip gefunden zu haben, weil Pektine, soweit derzeit bekannt, als solche im Darm nicht resorbiert werden können. Sie

verwarf auch die Hypothese, daß ein sedierender Effekt die Fibrinolysehemmung hervorruft, als weniger wahrscheinlich.

Die vorliegende Arbeit geht davon aus, daß für Bier bisher die relativ stärkste fibrinolysehemmende Wirkung festgestellt worden ist, die dafür angebotenen Erklärungen aber bisher unbefriedigend sind.

Das naheliegende Vorgehen, die Bestandteile des Bieres einzeln zu untersuchen, stößt auf Schwierigkeiten: die chemische Zusammensetzung des Bieres ist kompliziert und auch erst teilweise bekannt; zudem sind einige Komponenten in reiner Form schwer genießbar.

Deshalb wurden die Untersuchungen auf drei Anteile des Bieres beschränkt, die durch starke pharmakologische Wirkung und relativ hohe Konzentration als Ursache für die fibrinolysehemmende Eigenschaft des Bieres besonders wahrscheinlich schienen.

1. Um die Wirkung der zahlreichen, in ihrer Konzentration wechselnden Verbindungen, die aus dem Hopfen stammen, zu prüfen, wurde Hopfenextrakt in Pillenform verabreicht.
2. Die bei der alkoholischen Gärung entstehenden Ester, Aldehyde und Ketone sollten durch die Versuchsreihe mit Whisky erfaßt werden. Whisky ist praktisch die bei der Destillation flüchtige Fraktion eines Gärungsproduktes, das, wie Bier, unter Zusatz von Hefe aus Gerstenmalz entsteht.
3. Der Äthylalkohol wurde nach Ansicht des Verfassers bisher nicht genügend berücksichtigt und deshalb an einer größeren Gruppe von normalen Versuchspersonen getestet.

Eine eigene Versuchsreihe mit Bier sollte Vergleichswerte für die Ergebnisse der anderen Untersuchungen liefern.

## METHODIK

Es wurden zwei Methoden verwendet, die die Messung der Fibrinolysezeit in vivo erlauben.

### 1. Euglobulin-Lysistest (ELT) (11), mod. nach MARX und RUX (10)

Ansatz 1 im Zentrifugenglas:

8,0 ccm aqua dest.

0,15 ccm Essigsäure 1%

0,5 ccm Plasma

Das Citratblut ( $1/5$  Na citricum 3,8%) wird 10' bei 1500 Upm zentrifugiert, das Plasma wird abgehoben und entsprechend Ansatz 1 weiterverarbeitet. Der Ansatz wird zur Ausfällung der Euglobuline  $1/2$  h bei  $+4^{\circ}\text{C}$  in den Eisschrank gestellt, danach 10' bei 3000 Upm zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen, die Reagenzgläser mit der Öffnung nach unten auf ein Fließpapier gestellt, damit keine überstehende Flüssigkeit zurückbleibt.

Das Präzipitat wird in Ansatz 2 gelöst:

4,0 ccm NaCl 0,9%

1,0 ccm Barbituratpuffer pH 7,6

0,5 ccm  $\text{CaCl}_2$  m/40

Das  $\text{CaCl}_2$  wird erst nach Aufschwemmung der Euglobuline zugegeben. Der Zeitpunkt der Durchgerinnung wird festgehalten und die Reagenzgläser in ein Wasserbad gestellt.

Lysiszeit = Zeit von totaler Durchgerinnung bis zur totalen Lysis.

Auf den üblichen Thrombokinas Zusatz wurde nach einigen anfänglichen Versuchen verzichtet, weil die aus Geweben immer wieder neu zubereitete Thrombokinas (TK) zu Fehlermöglichkeiten führen kann.

## 2. Fearnley-Test (12) mod. nach RUX und MARX (8)

Ansatz: 1,7 ccm Phosphatpuffer pH 7,4

0,1 ccm Test-Thrombin (Behringwerke Marburg)  
enth. 50 INH (1 Ampulle = 60 INH gelöst  
in 1,2 ccm NaCl 0,9%)

0,2 ccm Nativblut (der Cubitalvene entnommen)

Die verwendeten Gläser (Zentrifugengläser der Fa. Christ) hatten einen Durchmesser von 1,5 ccm. Die mit Zellstoffstoppseln versehenen Gläser und die Pipetten wurden bei 180°C 10' trockensterilisiert und mußten bei Versuchsbeginn völlig trocken sein.

### Durchführung:

Der Puffer wird mittels Spritze in die Gläser steril eingefüllt, kurz vor Blutentnahme wird das gelöste Thrombin zugegeben, und die Gläser werden in ein mit Eisstückchen gefülltes Gefäß gestellt. Der Versuchsperson (VP) wird Blut aus der V. cubitalis entnommen, nachdem mit einer Riva-Rocchi-Manschette auf 80mm Hg gestaut wurde. Bei der Entnahme wird zuerst das für den ELT benötigte Citratplasma entnommen, anschließend 1,5 ccm Nativblut. Dieses wird sofort in ein leeres sterilisiertes Reagenzglas gespritzt, von da mit einer 0,2 ccm Ausblaspipette in jedes Reagenzglas 0,2 ccm Nativblut in die Puffer-Thrombinmischung einpipettiert.

Nachdem der Ansatz geronnen ist, werden die Gläser aus dem Eis genommen, jedes Glas wird dreimal kräftig zwischen den Handflächen rotiert und anschließend für eine halbe Stunde in den Eisschrank gestellt. Danach hängt man die Gläser in ein Wasserbad von 37°C, wobei sich ein Blutgerinnsel retrahiert, dessen Lysiszeitpunkt beobachtet wird. Falls sich das Gerinnsel von der Flüssigkeitsoberfläche ablöst und zu Boden sinkt, wird durch vorsichtiges Kippen des Röhrchens der Lysiszeitpunkt festgestellt. Die Lysiszeit ist auch hier die Zeit von der Gerinnung bis zur Lysis.

## BEURTEILUNG DER METHODEN

### Euglobin-Lysistest:

Von diesem Test sind viele Varianten beschrieben worden. Die hier benutzte Form ist eine Modifikation des von BLIX 1961 (11) angegebenen Verfahrens, das zu dem Zweck entwickelt wurde, durch weitgehende Ausschaltung der im Plasma enthaltenen Plasmin-Inhibitoren die spontane fibrinolytische Aktivität des Plasmas zu verstärken.

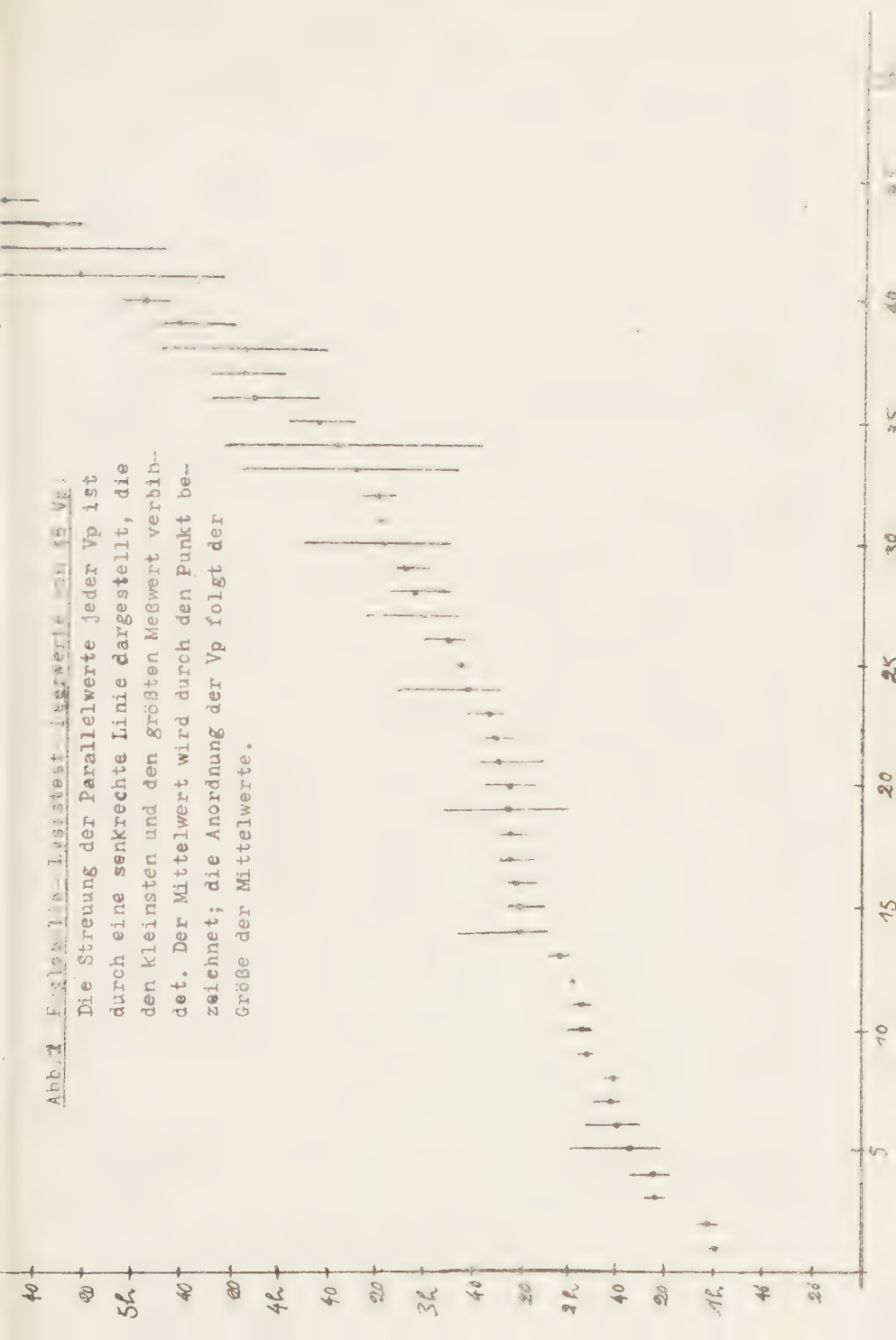
Es wird die Lysis eines Gerinnsels aus der mit Essigsäure gefällten Euglobulin-Fraktion des Plasmas, die das Plasminogen sowie das Fibrinogen enthält, gemessen. Die Ergebnisse konnten durch die Dauer der Gerinnungszeit beeinflusst sein, da nach der bisherigen Vorstellung das für die Thrombolysen notwendige Plasminogen vom Fibrin des sich bildenden Thrombus adsorbiert wird (vgl. v. KAGALLA - 13, SHERRY - 4). (Andererseits fanden OGSTON, OGSTON und FULLERTON 1963, daß nur wenig Plasminogen während der Gerinnung in einem künstlichen Thrombus an Fibrin adsorbiert wird - 14.)

Außerdem konnten Verfälschungen des Ergebnisses durch wechselnden Gehalt des Plasmas an Thrombin bedingt sein, denn Thrombin hat nach SCHULTE (15) selbst eine geringgradige fibrinolytische Aktivität.

ALEXANDER sowie KOTTINEN (16) kommen zu demselben Ergebnis. - Das Gerinnsel enthält keine Erythro- und Leukocyten, so daß keine zusätzlichen Einflüsse durch Hämatoxrit, fibrinolytische Aktivität von Leukocyten (ASTRUP u. Ma - 17) u.d. entstehen. Da nach immunologischen Untersuchungen von MARX die Antiplasmine alpha -1- Antitrypsin und alpha -2- Makroglobulin nicht in den Euglobulinen enthalten sind, muß die fibrinolytische Aktivität im Euglobulin-Gerinnsel auf andere Weise gehemmt werden. Inwieweit Fibrinolytasekinasen ganz oder teilweise mit den Euglobulinen ausfallen, ist noch nicht

Abb. 3 Folgenlinie-Testwert-Verteilung von 15 Vp

Die Streuung der Parallelwerte jeder Vp ist durch eine senkrechte Linie dargestellt, die den kleinsten und den größten Meßwert verbindet. Der Mittelwert wird durch den Punkt bezeichnet; die Anordnung der Vp folgt der Größe der Mittelwerte.



genügend untersucht, ist aber nach den Untersuchungen mit SK wahrscheinlich.

Abb.1 zeigt bei 46 VP für jede Vp die Streuung der gemessenen Leerwerte und den jeweiligen Mittelwert  $x = \frac{\sum x}{N}$ . Die Mittelwerte der einzelnen Vp sind nach Größe geordnet. Die Streuung liegt im allgemeinen unter 10% des Mittelwertes. Sie ist wenig abhängig von der Größe des Mittelwertes. Die Variation der Mittelwerte übersteigt erheblich die durchschnittliche Streuung der Meßwerte um den jeweiligen Mittelwert, so daß sich eine starke biologische Variation der Leerwerte zwischen den einzelnen Vp ergibt.

### Fearnley-Test:

Dieser Test mißt die Lysis eines Gerinnsels aus Blut, das nur durch Verdünnung mit einem Puffer und Thrombinzugabe verändert wurde.

Durch diesen Zusatz ist die Gerinnungszeit weniger variabel als beim ELT und der Einfluß des Thrombins auf die Fibrinolyse ist standardisiert.

Nach Auskunft der Fa. Behringwerke enthält das benützte Präparat weder Plasminogen noch Inhibitoren proteolytischer Fermente, allerdings bisweilen Spuren von Plasmin, die jedoch nach Ansicht der Firma nicht einmal Ergebnisse, die mit der diesbezüglich ausgesprochen empfindlichen Fibrinplattentechnik gewonnen wurden, beeinflussen.

Der Fearnley-Test erfordert einen großen Aufwand, weil Lysiszeiten über 12 Stunden, wie sie nach Verabreichung der Testsubstanzen häufig vorkamen, eine kontinuierliche Beobachtung erschweren und durch den Zeitaufwand den Umfang der Experimente begrenzen. Außerdem macht die genaue Ablesung Schwierigkeiten, da einerseits die Lysis oft in zwei Phasen eintritt, wobei nach Auflösung des Hauptteils noch Reste des Gerinnsels zurückbleiben, die sich viel später lösen, andererseits bei "herabgefallenen" Thromben (s.S.5) die physikalischen Verhältnisse (Schwerkraft, freie Oberflächen, Schütteln) verändert wird.

Abb. 2 Farnley-Beerwerte bei 48 Vp.  
 Erklärung s. Abb. 1.





Bei einigen Messungen trat nach über 24 h noch keine Lysis auf; soweit sie noch länger beobachtet wurden, zeigte sich in den meisten Fällen auch nach bis zu 72 h noch keine Veränderung.

Das Ergebnis von Versuchen, bei denen die Lysis nach 24 h noch nicht eingetreten war, wurden als "unendlich" bezeichnet. Solche Werte machen die Bildung eines Mittelwertes und die Aufstellung einer Verteilung unmöglich.

Abb.2 entspricht Abb.1 für den Fearnley-Test. Die Streuung der Meßwerte um den Mittelwert der einzelnen  $V_p$  ist erheblich größer als im ELT. Sie übersteigt häufig 10% des Mittelwertes. Ferner zeigt sie die Tendenz, mit wachsendem Mittelwert auch relativ zu diesem zuzunehmen. Zum Teil mag das an der weniger kontinuierlichen Beobachtung der Gerinnsel bei langer Lysiszeit liegen, aber allein damit läßt sich diese Tendenz nicht erklären.

Auch im Fearnley-Test sind die Schwankungen der Mittelwerte soviel größer als die Streuung der Meßwerte um den einzelnen Mittelwert, daß man auf eine große physiologische Variation schließen kann.

Im Vergleich zum ELT liefert der Fearnley-Test ungenauere Ergebnisse, was durch Abnahme von 6 Parallelwerten zum Teil ausgeglichen wurde.

Besteht nun eine Beziehung zwischen dem Ergebnis des ELT und des Fearnley-Tests bei ein- und derselben Versuchsperson? Wenn man in einem Koordinatensystem als Abszisse den Leerwert des ELT, als Ordinate den des Fearnley-Tests abträgt (Abb.3), erkennt man an den so erhaltenen Punkten, daß der Fearnley-Testwert im großen und ganzen die Tendenz hat, mit Zunahme des Euglobulin-Lysis-Testwerts zu wachsen, wobei aber im einzelnen große Abweichungen vorkommen. Das gleiche gilt, wenn man auf der Abszisse den Fearnley-Testwert abträgt (Abb.4).

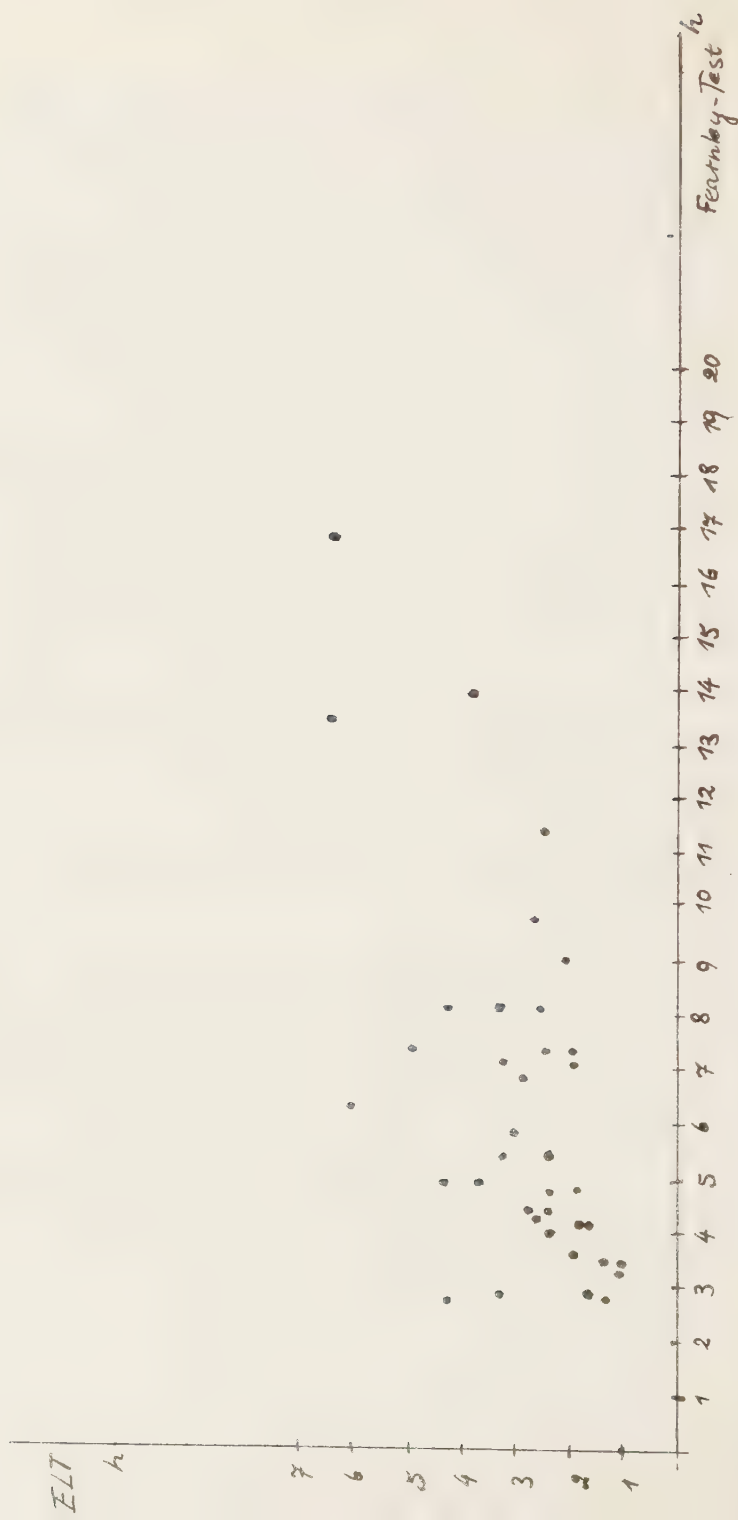


Abb.4 Fearnley- Test und ELT bei 37 Vp. Im Gegensatz zu Abb.3 ist hier der Fearnley- test auf der Abszisse abgetragen.

Tab.1. Fearnley- Test und ELT bei 36 Vp.

Die Fearnley- Testwerte sind in Intervallen zu 2 h gruppiert;

Die ELT- Werte in Intervallen von 1h. Am rechten Rand findet man die Verteilung der ELT- Werte; am unteren Rand die der Fearnley-

| ELZ            | 3 | 5  | Fearnley- Test |   | 11 | 13 |    |
|----------------|---|----|----------------|---|----|----|----|
| $1\frac{1}{2}$ | 6 | 3  | 2              |   |    |    | 11 |
| $2\frac{1}{2}$ |   | 6  | 2              | 3 | 1  |    | 12 |
| $3\frac{1}{2}$ | 1 | 3  | 1              | 1 |    | 1  | 7  |
| $4\frac{1}{2}$ | 1 | 1  | 1              | 1 |    |    | 4  |
| $5\frac{1}{2}$ |   |    |                |   |    |    | 0  |
| $6\frac{1}{2}$ |   |    | 1              |   |    | 1  | 2  |
|                | 8 | 13 | 7              | 5 | 1  | 2  |    |

Testwerte.

|                | 3                                                                                   | 5                                                                                   | 7                                                                                   | 9                                                                                   | 11                                                                                | 13                                                                                  |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| $1\frac{1}{2}$ |    |    |    |                                                                                     |                                                                                   |                                                                                     |
| $2\frac{1}{2}$ |                                                                                     |   |   |   |  |                                                                                     |
| $3\frac{1}{2}$ |  |  |  |  |                                                                                   |  |
| $4\frac{1}{2}$ |  |  |  |  |                                                                                   |                                                                                     |
| $5\frac{1}{2}$ |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                   |                                                                                     |
| $6\frac{1}{2}$ |                                                                                     |                                                                                     |  |                                                                                     |                                                                                   |  |

Abb.5 Graphische Darstellung von Tab.1 Die Größe der Quadrate entspricht der Besetzung der Felder.

Deutlicher zeigt sich diese Tendenz, wenn man beide Werte gruppiert. In Abb.5 sind die Fearnley-Werte in Gruppen mit dem Intervall 2 Stunden, die EIT-Werte in Gruppen mit dem Intervall 1 Stunde angeordnet. Der Flächeninhalt der eingetragenen Quadrate entspricht der Besetzung eines Feldes, wie sie aus Tab.1 ersichtlich ist.

Eine strenge Korrelation besteht zwischen den beiden Methoden nicht. Das mag daran liegen, daß, sieht man einmal von methodischen Ungenauigkeiten ab, der Fearnley-Test noch zusätzliche Variable außer denjenigen Faktoren des fibrinolytischen Systems berücksichtigt, die mit dem EIT gemessen werden.

Diese Größen können, je nach der Betrachtungsweise, eine Bereicherung darstellen, - wenn man möglichst natürliche Verhältnisse herstellen will - oder stören, wenn ceteris paribus die lösliche in den Euglobulinen enthaltene Komponente des fibrinolytischen Systems studiert werden soll.

## UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE

Es wurden Bier, Hopfenextrakt, Whisky und Alkohol an je einer Gruppe von Versuchspersonen untersucht.

Die erste Gruppe (18 Probanden) trank einen Liter helles, bayerisches Bier von der Fa. Spatenbräu, München; die zweite Gruppe (4 Probanden) aß Hopfendragees, wobei die Menge von 4 auf 16 Dragees gesteigert wurde.

Gruppe drei (19 Probanden) erhielt erst 70 ccm (Vp 1-8), dann 100 ccm Scotch Whisky, Gruppe vier (13 Probanden) trank 100 ccm 40%igen Alkohols mit dem Saft einer halben Zitrone als Geschmackskorrigenz.

Alle Vp begannen den Versuch mit nüchternem Magen am Vormittag. Es wurde ein Leerwert abgenommen. Danach nahm die Vp die zu testende Substanz innerhalb 20 Minuten zu sich und aß dabei zwei trockene Semmeln.

Anfangs (Gruppe I - Bier - Nr. 1-6 und Gruppe II - Hopfen - Nr. 1 und 2) wurde nur nach zwei, später auch nach vier Stunden Blut abgenommen. Während dieser Zeit nahm der Proband keine Nahrung zu sich.

Aus den Blutproben wurde nach den beiden oben beschriebenen Methoden die Zeit von der Gerinnung bis zur Auflösung des Gerinnsels gemessen. Bei der ELT-Methode wurde anfänglich Thrombokinase (TK) zugesetzt, wodurch sich Gerinnungs- und Lysiszeit verkürzen, so daß die so erhaltenen Werte sich nicht mit den übrigen vergleichen lassen.

### Signifikanztest

Um auszuschließen, daß die Differenzen zwischen den Leerwerten und den Testwerten lediglich zufällige Abweichungen von Null darstellen, wurde ein statistischer Signifikanztest gesucht, der sich auf das vorhandene Material anwenden ließ.

| $x$ (Stunden) | $f$ |
|---------------|-----|
| 1             | 4   |
| 2             | 16  |
| 3             | 13  |
| 4             | 5   |
| 5             | 3   |
| 6             | 5   |
| 7             | -   |

Tab.2

| $x$   | $f(x)$ |
|-------|--------|
| 0     | 3,66   |
| 0,5   | 2,57   |
| 1,5   | 7,15   |
| 2,5   | 12,05  |
| 3,043 | 12,95  |
| 3,5   | 12,32  |

Die Koordinaten der unten  
gezeigten Normalverteilungskurve

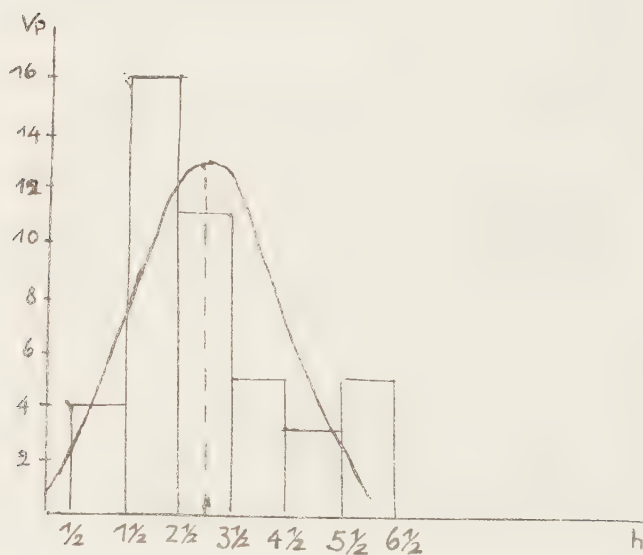


Abb.5a) 4b ElT. Leerwerte als gruppierte Stichprobe  
und die daraus geschätzte angepaßte Normalver-  
teilung.

Da die mächtigsten Tests voraussetzen, daß die fragliche Bevölkerung normalverteilt ist, wurde die Verteilung aller Leerwerte des ELT auf Normalität getestet. Für den Fearnley-Test war ein Signifikanztest auf Grund Vergleich zweier Verteilungen von vornherein unmöglich, da viele Meßwerte den Beobachtungszeitraum überschritten und damit die Aufstellung einer Verteilung unmöglich machten.

Tab.2 zeigt 46 ELT-Leerwerte als gruppierte Stichprobe. Der Mittelwert ist  $\bar{x} = 3,043$  h, die Standardabweichung  $s_{\text{korrr}} = 1,416$  h. Abb. 5a stellt die empirische Verteilung und die angepaßte Normalverteilung dieser Stichprobe graphisch dar.

Ein chi-Quadrat-Test bestätigt den optischen Eindruck: diese Stichprobe ist nicht normalverteilt.

Also muß mit einem voraussetzungsfreien Signifikanztest gearbeitet werden. Als mächtigster der infrage kommenden Tests wurde der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen benutzt. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $2 \alpha \leq 0,05$  wurde für ausreichend gehalten (18).

### Gruppe I

18 Probanden tranken 1 l helles, bayerisches Bier der Fa. Spatenbräu, München. Die Ergebnisse zeigt Tab.3. Bei den Vp 1 - 6 wurde nur die Fibrinolysezeit 2 h nach Biergenuß gemessen; bei ihnen wurde außerdem beim ELT Humancerebrum-Thrombokinase, hergestellt nach Quick, zugesetzt, so daß die dabei erhaltenen Zeiten nicht mit den anderen vergleichbar sind.

Bei sämtlichen Vp wurden sowohl der Fearnley-Test als auch der ELT benutzt; jedoch waren in einzelnen Fällen die Messungen mit einer der Beiden Methoden wegen technischer Fehler unbrauchbar, so daß die Größe der gesamten Gruppe variiert.

|    | Eu1 | Eu2   | Eu3   | Eu4   | Eu5  | Eu6 | Eu7 | Eu8 | Eu9             | Eu10 |
|----|-----|-------|-------|-------|------|-----|-----|-----|-----------------|------|
| 1  | 214 | 1636  | -     | -     | -    | 25  | 36  | -   | 11 <sup>+</sup> | -    |
| 2  | 200 | 690   | -     | 490   | -    | 30  | 39  | -   | 9 <sup>+</sup>  | -    |
| 3  | 210 | 1206  | -     | 996   | -    | 53  | 53  | -   | 0 <sup>+</sup>  | -    |
| 4  | 468 | >1580 | -     | >1132 | -    | 64  | 78  | -   | 14 <sup>+</sup> | -    |
| 5  | 328 | 405   | -     | 77    | -    | 26  | 42  | -   | 16 <sup>+</sup> | -    |
| 6  | 95  | 340   | -     | 245   | -    | 36  | 52  | -   | 16 <sup>+</sup> | -    |
| 7  | 679 | 508   | >1380 | -171  | 701  | 167 | 142 | 211 | -25             | 44   |
| 8  | 248 | >1800 | >1680 | >1552 | 1432 | 95  | 504 | 460 | 409             | 365  |
| 9  | 257 | >1560 | >1440 | >1303 | 1183 | 151 | 314 | 347 | 163             | 196  |
| 10 | 540 | >1920 | >2820 | >1380 | 2280 | 120 | 391 | 411 | 271             | 291  |
| 11 | -   | -     | -     | -     | -    | 322 | 320 | 317 | -2              | -5   |
| 12 | -   | -     | -     | -     | -    | 120 | -   | 260 | -               | 134  |
| 13 | 810 | >4320 | >4200 | >3510 | 3390 | 385 | 359 | 335 | -26             | -50  |
| 14 | 210 | >2700 | >2580 | >2490 | 2370 | -64 | 377 | 398 | 293             | 314  |
| 15 | -   | -     | -     | -     | -    | 331 | 368 | 357 | 37              | 26   |
| 16 | 442 | -     | 756   | -     | 314  | 141 | 244 | 174 | 103             | 33   |
| 17 | 428 | 956   | -     | 528   | -    | 186 | 330 | 177 | 144             | -9   |
| 18 | 261 | >4200 | -     | >3939 | -    | 145 | 292 | 290 | 147             | 145  |

Tab. 3: 18 Biertrinker

+ = ELT mit TK

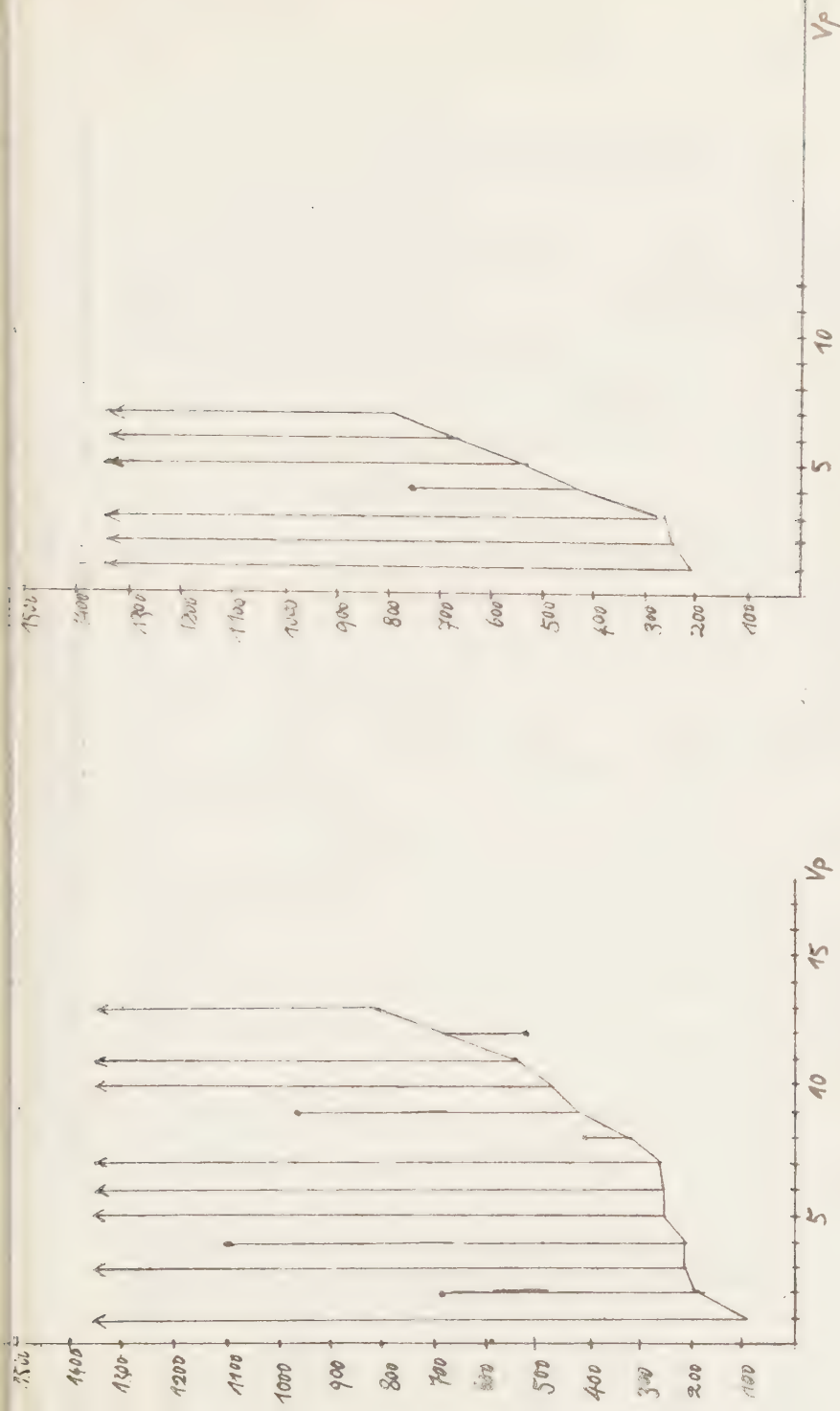


Abb. 6 Pearnley-Test für Bier. Links: Werte vor und 2 h nach Biergenuß,  
 Rechts: Werte vor und 4 h nach Bier. Leer- und Testwerte sind durch senkrechte  
 Linien miteinander verbunden, die einzelnen Leerwerte durch die ansteigende Linie.  
 Senkrechte Pfeile: Testwert = "unendlich"

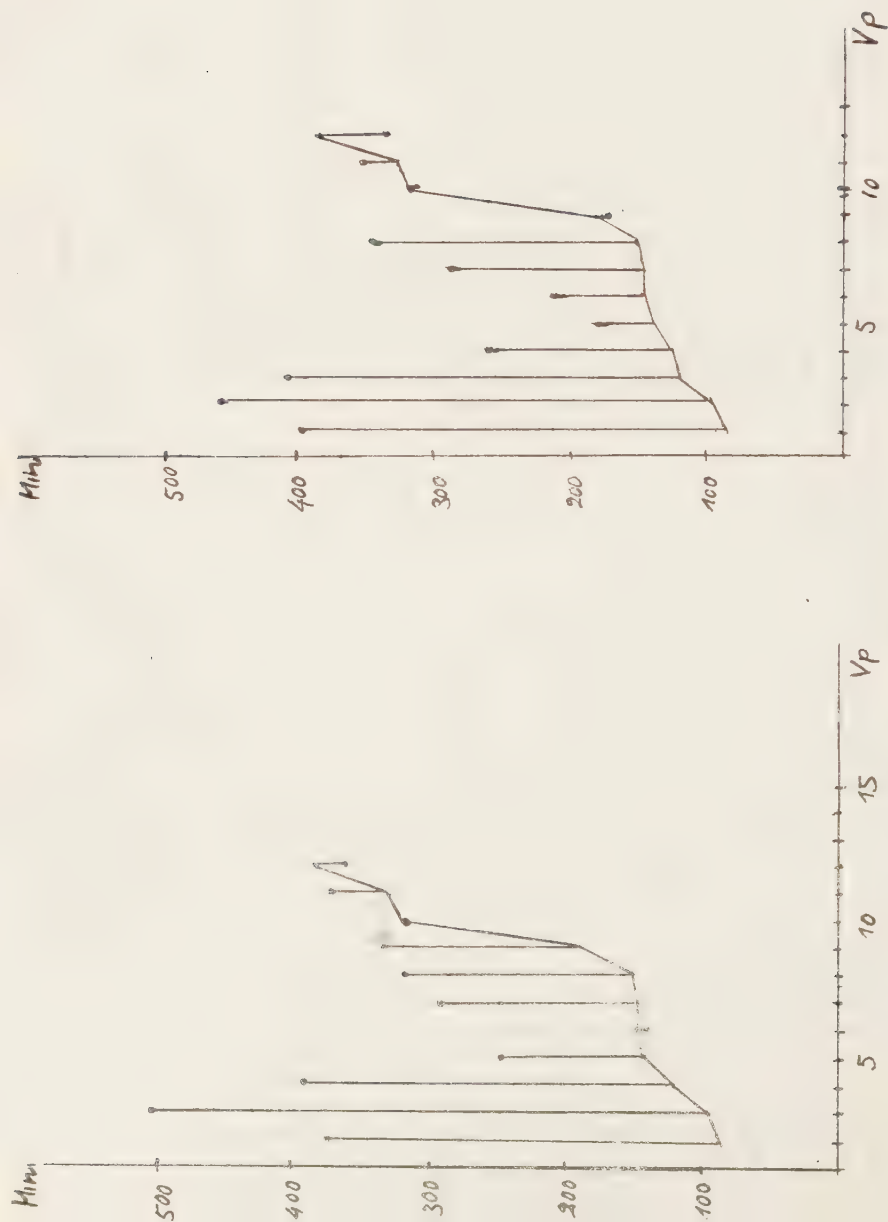


Abb.7 Englobulin- Lysis- Test für Bier. Links: Vor und 2 Stunden nach Einnahme, Rechts: Vor und vier Stunden nach Einnahme. Vergl. Abb.6.

## 1. Fearnley-Test

Abb.6 zeigt die Ergebnisse des Fearnley-Tests nach 2 h bei 13 Vp und nach 4 h bei 7 Vp.

Die Leerwerte (F1, Eu1) sind durch eine Kurve miteinander verbunden. Die Testwerte (F2 bzw. F3, Eu2 bzw. Eu3) sind durch Punkte dargestellt und mit den Leerwerten durch senkrechte Linien verbunden, die den Differenzen zwischen Leerwert und Testwert entsprechen.

a) Die Differenzen zwischen dem Leerwert und dem Wert nach 2 h betragen nach Größe geordnet bei 13 Vp:

-171 77 245 490 528 999 >1132 >1303 >1380 Min

b) Differenzen zwischen Leerwert und Wert nach 4 h bei 7 Vp:

314 >701 >1183 >1432 >2280 >2370 >3390 Min

## 2. ELT

In Abb.7 sind die Ergebnisse der Messungen mit der ELT-Methode dargestellt.

a) Bei 11 Vp betragen die Differenzen zwischen Leerwert und Wert nach 2 h:

-26 -25 -2 37 103 144 147 163 271 293 409 Min

Der Mittelwert  $\bar{x}$  der Differenzen Eu2-1 beträgt 119,45 Min.

b) Differenzen zwischen Leerwert und Wert nach 4 h bei 12 Vp:

-50 -9 -5 26 33 44 134 145 196 291 314 365 Min

Mittelwert  $\bar{x}$  = 69 Min.

Sowohl mit dem Fearnley-Test als auch mit dem Euglobulin-Lysis-Test sind die Differenzen F2-F1 bzw. Eu2-Eu1 zwischen dem 2- bzw. 4-Stunden-Wert und dem Leerwert signifikant positiv.



Abb. 8 Fearnley-Test für Hopfendragées. Links: Vor und 2 h nach Einnahme, Rechts: Vor und 4 h nach Einnahme. Vergl. Abb. 6.

Dieses Ergebnis bestätigt die bisherigen Untersuchungen (6, 7, 8) und damit die Richtigkeit des in der Einleitung erläuterten Vorgehens.

Zusätzlich wurde an einem gewohnheitsmäßigen Biertrinker die Wirkung einer größeren Menge Bier ( $2\frac{1}{2}$  l) erprobt, wobei allerdings die Aussagekraft des Versuchs dadurch eingeschränkt wird, daß der Proband sich vor dem Versuch mit einem halben Schweinskopf gestärkt hatte. Die Werte des ELT vor und 2 h nach der Einnahme des Biers waren:

|         |         |             |
|---------|---------|-------------|
| Eu1     | Eu2     |             |
| 3 h 54' | 4 h 58' |             |
| = 234'  | = 298'  | Eu2-1 = 64' |

Die Fearnley-Testwerte waren nicht ablesbar.

Weder der Leerwert noch die Differenz zwischen Leer- und Testwert fallen also aus dem Rahmen der Versuchsergebnisse mit kleineren Biermengen. Klinisch zeigte die Vp Uloera cruris an beiden Beinen nach rezidivierenden Thrombophlebitiden und ein Gewicht von fast drei Zentnern.

Gruppe II (Hopfenextrakt) geliefert von der Fa. Zyma-Blaes<sup>1)</sup>

4 Vp nahmen Hopfenextrakt ein, wobei die Menge bei den ersten zwei 4 Dragees, bei der dritten 8 und bei der vierten 16 Dragees betrug (Tab.4).

Bei dem Euglobulin-Lysistest wurde bei Vp 2 - 4 Thrombo-kinase zugesetzt. Die Gruppe ist zu klein für eine statistische Überprüfung, außerdem wurde die Menge der Testsubstanz nicht konstant gehalten.

Da aber die Differenzen mit beiden Methoden nach 2 und 4 Stunden überwiegend negativ sind, darf man vermuten, daß die Gabe von Hopfenextrakt-Pillen in dieser Dosierung ohne Effekt ist.

Abb.8 zeigt die Ergebnisse des Fearnley-Tests.

---

1) entspricht dem Hopfenanteil der "Hovaletten"

|   | F 1 | F 2 | F 3 | F2-1 | F3-1 | Eu 1            | Eu 2            | Eu 3            | Eu2-1 | Eu3-1 |
|---|-----|-----|-----|------|------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|-------|
| 1 | 240 | 212 | 180 | -28  | -52  | 146             | 144             | 308             | -2    | 162   |
| 2 | 301 | 197 | 215 | -104 | -86  | 35 <sup>+</sup> | 31 <sup>+</sup> | 33 <sup>+</sup> | -4    | -2    |
| 3 | 190 | 202 | 168 | 12   | -22  | 42 <sup>+</sup> | 37 <sup>+</sup> | 34 <sup>+</sup> | -5    | -8    |
| 4 | 359 | 280 | 213 | -79  | -146 | 30 <sup>+</sup> | 29 <sup>+</sup> | 30 <sup>+</sup> | -1    | 0     |

Tab. 4: 4 Hopfenesser

+ = ELT mit TK

|    | F 1   | F 2   | F 3   | F2-1  | F3-1  | Eu 1            | Eu 2            | Eu 3            | Eu2-1 | Eu3-1 |
|----|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|-------|
| 1  | 120   | -     | -     | -     | -     | 49 <sup>+</sup> | 42 <sup>+</sup> | 30 <sup>+</sup> | -7    | -19   |
| 2  | -     | -     | -     | -     | -     | 22 <sup>+</sup> | 29 <sup>+</sup> | 27 <sup>+</sup> | 7     | 5     |
| 3  | 193   | -     | >2088 | -     | >1895 | 33 <sup>+</sup> | 37 <sup>+</sup> | 40 <sup>+</sup> | 4     | 7     |
| 4  | 298   | 416   | -     | 118   | -     | 217             | 381             | -               | 164   | -     |
| 5  | 485   | 417   | 329   | -68   | -156  | 199             | 233             | 252             | 34    | 53    |
| 6  | 169   | 359   | -     | 190   | -     | 85              | 225             | 232             | 140   | 147   |
| 7  | -     | -     | -     | -     | -     | 171             | 332             | 277             | 161   | 106   |
| 8  | -     | -     | -     | -     | -     | 146             | 375             | -               | 229   | -     |
| 9  | 288   | 348   | 521   | 60    | 233   | 141             | 176             | -               | 35    | -     |
| 10 | 409   | -     | -     | -     | -     | 166             | 230             | 188             | 64    | 22    |
| 11 | 196   | 299   | 437   | 103   | 241   | 62              | 159             | 207             | 97    | 145   |
| 12 | 445   | >1220 | 415   | >775  | -30   | 298             | 383             | 326             | 85    | 28    |
| 13 | >1440 | -     | -     | -     | -     | 201             | 228             | 155             | 27    | -46   |
| 14 | 1017  | -     | -     | -     | -     | 352             | 263             | 216             | -89   | -136  |
| 15 | 175   | 395   | -     | 220   | -     | 100             | 215             | 283             | 115   | 183   |
| 16 | 423   | 622   | 410   | 199   | -13   | 116             | 136             | 108             | 20    | -8    |
| 17 | 204   | 334   | 392   | 134   | 188   | 60              | 133             | 140             | 73    | 80    |
| 18 | >1743 | >3300 | >3205 | -     | -     | 335             | 366             | 368             | 31    | 33    |
| 19 | 323   | >3240 | >2280 | >2917 | >1957 | 190             | 307             | 262             | 117   | 72    |

Tab. 5: 19 Whiskytrinker

+ = ELT mit TK

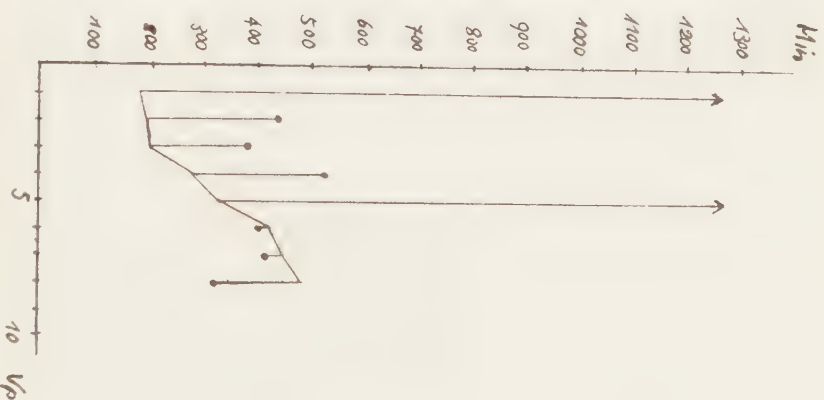
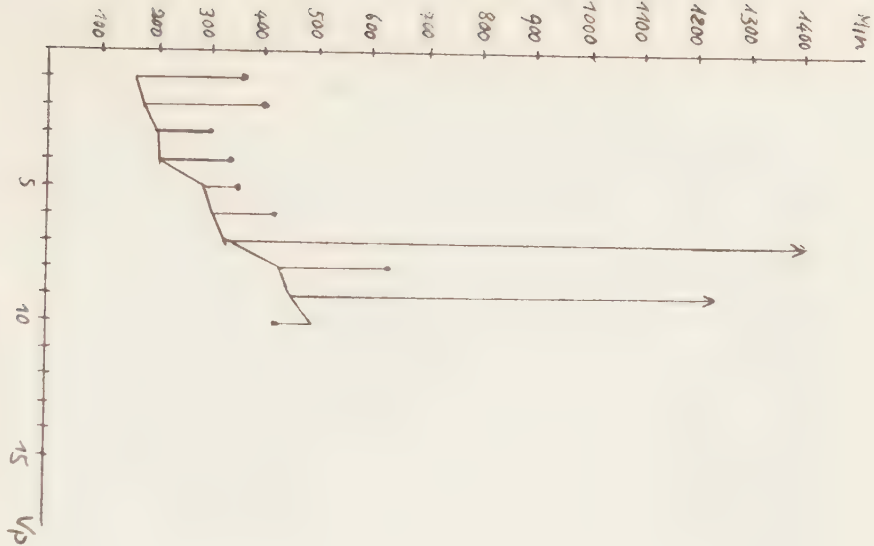
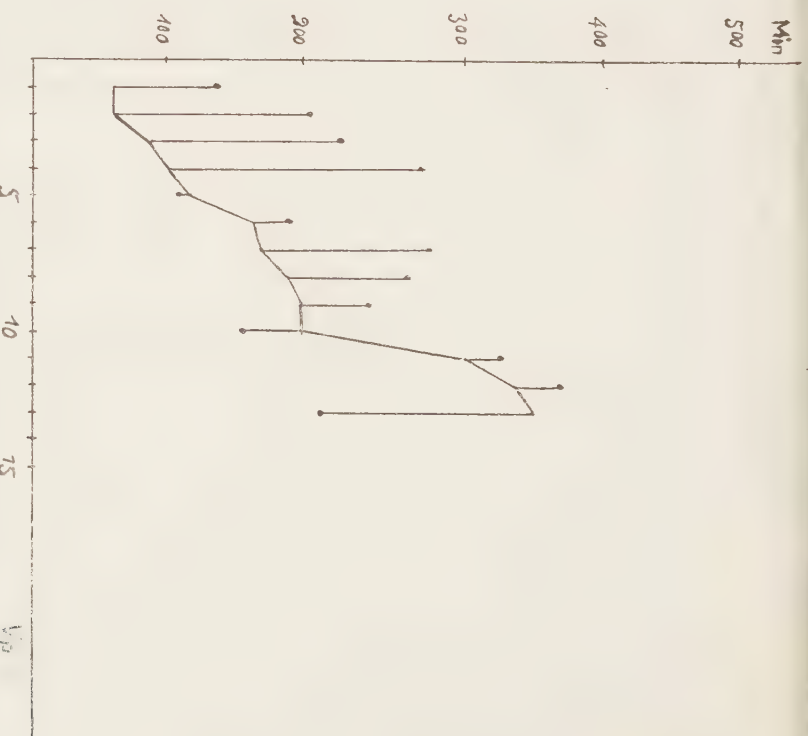
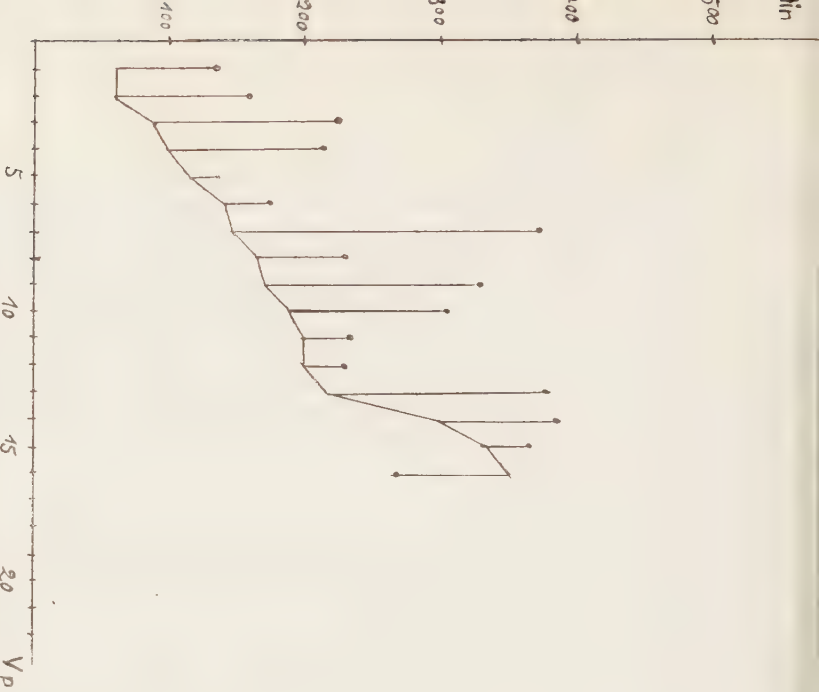


Abb. 9 Fearnley-Test für Whisky. Links: Vor und 2 h nach Einatmung,



rechts: vor und 4 h nach Einnahme. .Vergl. Abb.6  
 links: vor und 2 h nach Einnahme.

Es läßt sich allerdings nicht ausschließen, daß während des weiteren Brauprozesses nach der Zugabe des Hopfens aus diesem erst Stoffe entstehen, die eine fibrinolysehemmende Wirkung besitzen.

Es war nun eine Versuchsreihe geplant, die die Frage klären sollte, ob der Hemmstoff des Bieres schon vor der Gärung entsteht; sog. "Ausschlagwürze", die letzte Stufe in der Bierherstellung vor der Gärung, hätte dann denselben Effekt zeigen müssen wie das fertige Bier.

Der Autor brach einen Selbstversuch nach Einnahme von 500 ccm wegen Brechreizes infolge des bittersüßen Geschmacks der Masse ab. Die Serie wurde abgesetzt. Das Ergebnis des Versuches war negativ:

| F 1    | F2     | F3     | F | Eu1    | Eu2   | Eu3   |
|--------|--------|--------|---|--------|-------|-------|
| 7h 18  | 4h 8   | 3h 37  |   | 1h 54  | 1h 35 | 1h 13 |
| = 438' | = 248' | = 217' |   | = 114' | = 95' | = 73' |

Folgerungen aus diesem einzelnen Versuch verbieten sich, da ja große Schwankungen des Effekts der getesteten Substanzen bei den einzelnen Vp vorkommen.

### Gruppe III (Whisky)

19 Vp erhielten schottischen Whisky der Marke "Long John", von dem Vp 1-8 70 ccm, die übrigen 100 ccm tranken. Da die größere Menge offensichtlich keinen stärkeren Effekt hervorrief, wurden beide Gruppen zusammen betrachtet. Bei den Vp 1-3 wurde beim Euglobulin-Lysis-Test TK benutzt (Tab.5).

#### 1. Fearnley-Test

siehe Abb.9.

a) Die Differenzen zwischen Leerwert und Wert nach 2 h bei 10 Vp:

-68 60 103 118 134 190 199 220 -775 -2917 Min

b) Die Differenzen zwischen Leerwert und Wert nach 4 h  
bei 8 Vp:

-156   -30   -13   188   233   241   >1895   >1957

## 2. Euglobulin-Lysis-Test

siehe Abb.10.

a) Differenzen zwischen Leerwert und Wert nach 2 h  
bei 16 Vp:

-89   20   27   31   34   35   64   73   85   97   115   117  
140   161   164   229   Min.

Mittelwert  $\bar{x} = 81,44'$

b) Differenzen zwischen Leerwert und Wert nach 4 h  
bei 13 Vp:

-136   -46   -8   22   28   33   53   72   80   106   145  
147   183   Min.

Mittelwert  $\bar{x} = 52,23'$

Im Fearnley-Test ist nur die Differenz nach 2 h signifikant positiv, bei dem ELT auch die nach 4 h. Die Mittelwerte des ELT sind kleiner als in Gruppe I- (Bier).

Whisky hat also einen eindeutigen, aber schwächeren Hemmeffekt auf die Fibrinolyse als Bier.

### Gruppe IV (Äthylalkohol

13 Vp tranken 100 cem

40% Alkohol mit dem Saft einer halben Zitrone als Geschmackskorrigens (Tab.6).

|    | F 1  | F 2   | F 3   | F2-1  | F3-1  | Eu1 | Eu2 | Eu3 | Eu2-1 | Eu3-1 |
|----|------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|-----|-------|-------|
| 1  | 293  | -     | 141   | -     | -152  | 255 | 209 | -   | -46   | -     |
| 2  | 163  | 239   | -     | 76    | -     | 255 | 280 | -   | 25    | -     |
| 3  | 173  | 456   | -     | 283   | -     | 200 | 315 | -   | 115   | -     |
| 4  | 384  | 840   | -     | 456   | -     | 360 | 375 | -   | 15    | -     |
| 5  | 248  | 282   | 240   | 34    | -8    | 103 | 88  | 67  | -15   | -36   |
| 6  | 262  | >2670 | >4560 | >2408 | >4298 | 162 | 295 | 358 | 133   | 196   |
| 7  | 352  | 399   | >4020 | 47    | >3668 | 180 | 388 | 311 | 208   | 131   |
| 8  | 837  | 815   | 473   | -22   | -364  | 225 | 298 | 265 | 73    | 40    |
| 9  | 222  | >3000 | >2880 | >2778 | >2658 | 116 | 281 | 286 | 165   | 170   |
| 10 | 284  | 379   | 270   | 95    | -14   | 103 | 165 | 303 | 62    | 200   |
| 11 | 2280 | 786   | 135   | -1494 | -2145 | 282 | 259 | 80  | -23   | -202  |
| 12 | 325  | 611   | >1440 | 286   | >1115 | 143 | 282 | 320 | 139   | 177   |
| 13 | 585  | >2880 | >2760 | >2295 | >2175 | 154 | 271 | 344 | 117   | 190   |

Tab. 6: 13 Alkoholtrinker

## 1. Fearnley-Test

siehe Abb.11.

a) Differenzen zwischen Leerwert und Wert nach 2 h  
bei 12 Vp:

|       |       |      |    |    |    |     |     |     |       |
|-------|-------|------|----|----|----|-----|-----|-----|-------|
| -1494 | -22   | 34   | 47 | 76 | 95 | 283 | 286 | 456 | >2295 |
| >2408 | >2778 | Min. |    |    |    |     |     |     |       |

b) Differenzen zwischen Leerwert und Wert nach 4 h  
bei 10 Vp:

|       |       |      |     |    |       |       |       |
|-------|-------|------|-----|----|-------|-------|-------|
| -2145 | -364  | -152 | -14 | -8 | >1115 | >2175 | >2658 |
| >3668 | >4298 | Min. |     |    |       |       |       |

## 2. Euglobulin-Lysis-Test

siehe Abb.12.

a) Differenzen zwischen Leerwert und Wert nach 2 h  
bei 13 Vp:

|     |     |      |   |    |    |    |     |     |     |     |
|-----|-----|------|---|----|----|----|-----|-----|-----|-----|
| -46 | -23 | -15  | 5 | 25 | 62 | 73 | 115 | 117 | 133 | 139 |
| 165 | 208 | Min. |   |    |    |    |     |     |     |     |

Mittelwert  $\bar{x} = 88'$

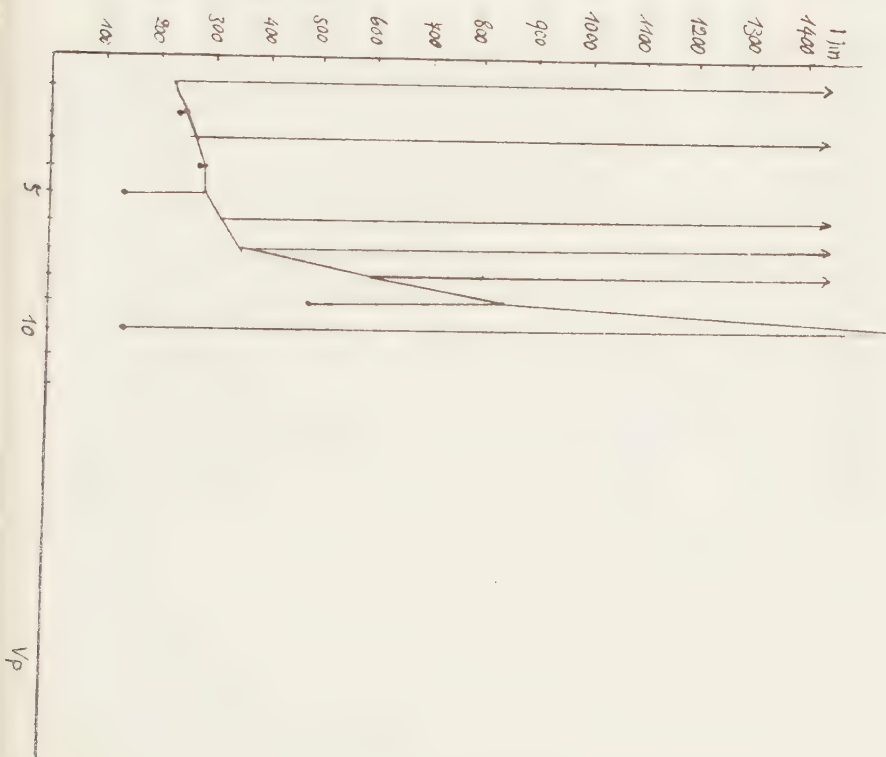
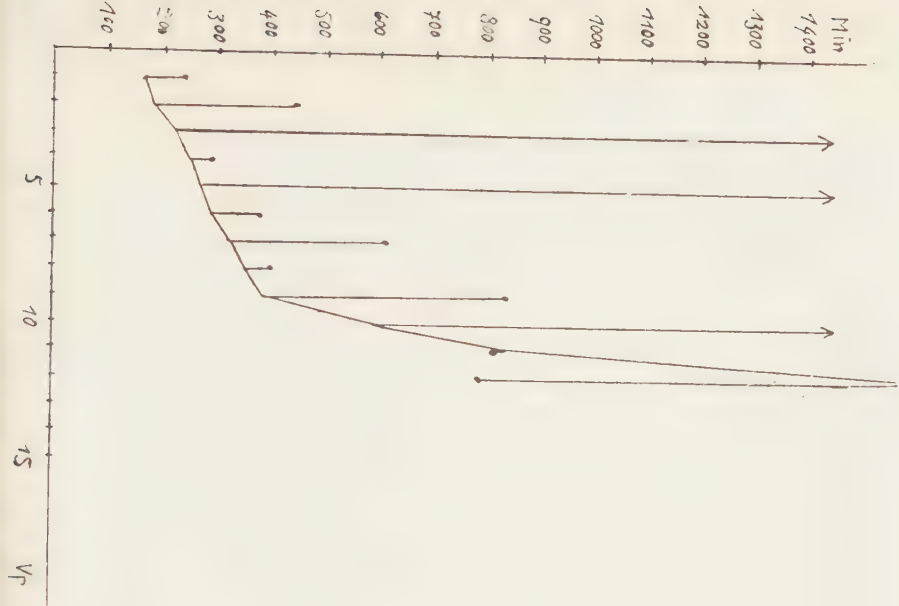
b) Differenzen zwischen Leerwert und Wert nach 4 h  
bei 9 Vp:

|      |     |    |     |     |     |     |     |     |      |  |
|------|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|--|
| -202 | -36 | 40 | 131 | 170 | 177 | 190 | 196 | 200 | Min. |  |
|------|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|--|

Mittelwert  $\bar{x} = 96,22'$

Mit beiden Methoden ist nur die Differenz nach 2 h signifikant, wobei der Mittelwert des ELT mit 88' etwa in der Größenordnung des Ergebnisses der Gruppe III (Whisky) liegt.

Alkohol hat also etwa dieselbe Hemmwirkung wie Whisky, die aber schwächer als die von Bier ist.



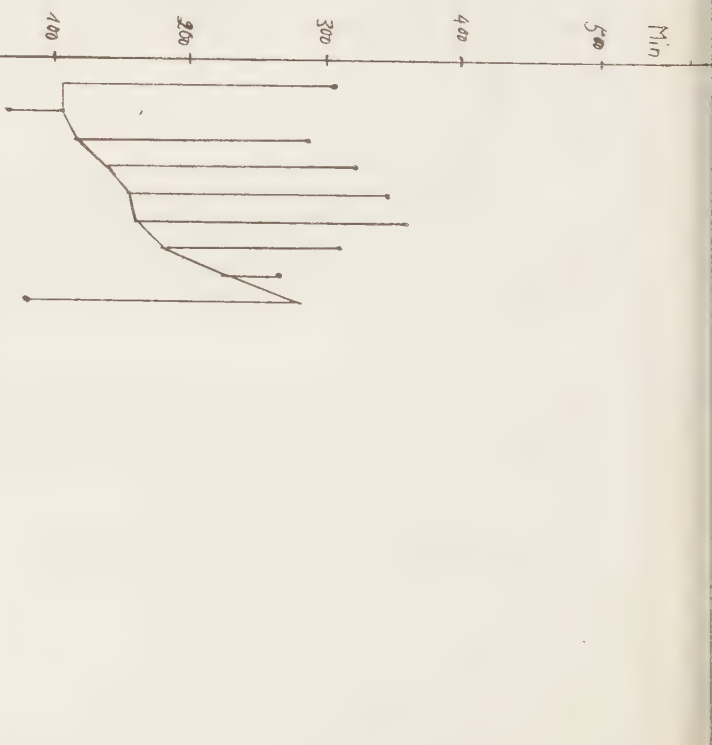
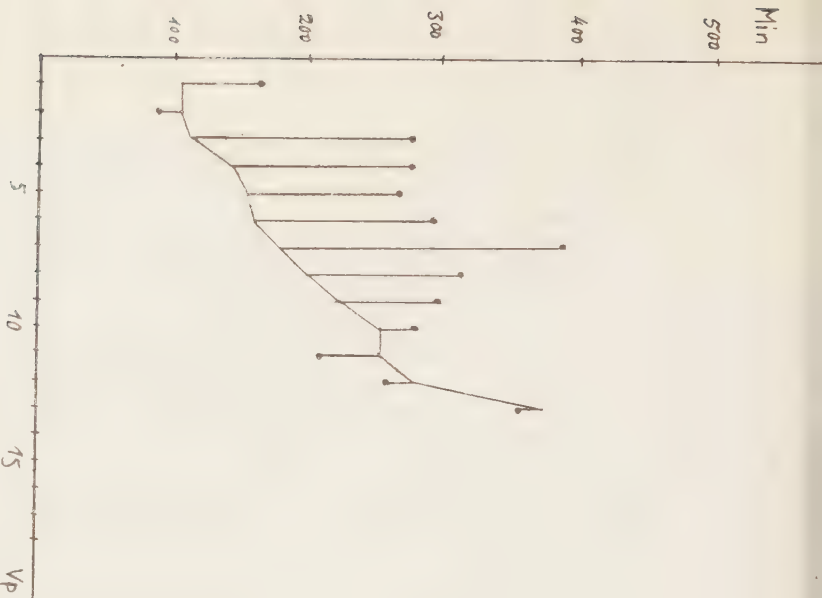


Abb. 12 Euglobulin-Lysiszeit-Test für Alkohol. Links: Vor und 2 h nach Einnahme, rechts: vor und 4 h Stunden nach Einnahme. Vergl. Abb. 6

Wenn man die Leer- und Testwerte in allen Gruppen miteinander vergleicht, zeigt sich, daß zwischen der Größe des Leerwerts und der Differenz Testwert minus Leerwert keine Korrelation besteht. Allerdings kommen negative Differenzen besonders häufig bei den größten Leerwerten einer Gruppe vor.

Von den fünf Versuchen, bei denen die Differenz zwischen den beiden Testwerten und dem Leerwert des ELT negativ war, lagen bei vier die Leerwerte außerhalb der positiven Standardabweichung vom Mittelwert aller Leerwerte, d.h. in extremen oberen Bereichen. Das legt die Vermutung nahe, daß bei diesen Vp aus anderen Gründen vor Versuchsbeginn eine Hemmung der Fibrinolyse eingetreten war, deren Abklingen den Effekt der Testsubstanzen aufhob.

(Bei drei der fünf Vp wurden die Fearnley-Werte gemessen; nur bei einer Vp zeigten sie ein den ELT-Werten entsprechendes Verhalten.)

Die großen Schwankungen in der individuellen Reaktionsstärke sind vielleicht bedingt durch die verschiedene Resorptionsgeschwindigkeit der einzelnen Vp. Dafür sprechen die starken Variationen zwischen dem Ergebnis nach zwei und nach vier Stunden, wobei die stärkere Reaktion teils früher, teils später erfolgt.

Auch die Abbaugeschwindigkeit der Wirksubstanz im Körper muß eine Rolle spielen. Man müßte daher, um zu einer klareren Beziehung zu kommen, die Stärke des Effekts mit der Höhe des Blutspiegels der ursächlichen Substanz vergleichen. Das ist im Falle der Gruppe mit Alkohol durchaus möglich, da dort der Effekt nur auf diesen zurückgeführt werden kann.

## ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1. Die angewandten Methoden - ELT und Fearnley-Test -- wurden auf ihre Genauigkeit und die Korrelation zwischen beiden Tests untersucht.
  - a) Bei Parallelwerten beträgt die größte Abweichung vom Mittelwert im ELT im allgemeinen weniger als 10%, im Fearnley-Test oft mehr.
  - b) In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen ist die Dauer der spontanen unbeeinflussten Fibrinolyse bei den einzelnen Vp sehr unterschiedlich. Sie variiert im ELT zwischen 1 und 6 Stunden, im Fearnley-Test zwischen 11/2 und 18 Stunden.
  - c) Zwischen den mit beiden Tests gemessenen spontanen Fibrinolysezeiten scheint nur eine schwache Korrelation zu bestehen.
2. Bier, Whisky und Äthylalkohol wurden an Gruppen von 7 bis 16 Vp getestet, Hopfenextrakt an 4 Vp.
  - a) Die Reaktion der einzelnen Vp ist unabhängig von der vor Einnahme der Testsubstanz gemessenen Fibrinolysezeit.
  - b) Die Wirkung der jeweiligen Testsubstanz ist individuell stark verschieden.
  - c) Das mit dem Fearnley-Test gemessene Ergebnis weicht in der Größenordnung oft von dem mit dem ELT erhaltenen ab.
  - d) Trotzdem zeigen die Gruppenergebnisse eine weitgehende Übereinstimmung zwischen den beiden verwendeten Tests (Tab.7).

|         | ELT |    | Fearnley |    |
|---------|-----|----|----------|----|
|         | 2h  | 4h | 2h       | 4h |
| Bier    | +   | +  | +        | +  |
| Whisky  | +   | +  | +        | Ø  |
| Alkohol | +   | Ø  | +        | Ø  |

Tab 7 Ergebnis des Signifikanztests.

|         | 2h      | 4h       |
|---------|---------|----------|
| Bier    | 119,45' | 69'      |
| Whisky  | 81,44'  | 52,23'   |
| Alkohol | 88'     | (96,22') |

Tab 8 Durchschnittliche Verlängerung der Fibrinolysezeit im ELT

Danach ist die Fibrinolysehemmung für die Gruppe der Biertrinker in beiden Tests sowohl nach 2 als auch nach 4 Stunden signifikant.

Bei der Whisky-Gruppe zeigt sich eine signifikante Hemmung im ELT nach 2 und 4 Stunden, im Fearnley-Test dagegen nur nach 2 Stunden.

Bei der Alkohol-Gruppe ist in beiden Tests nur nach 2 Stunden eine signifikante Fibrinolysehemmung festzustellen.

Bier, Whisky und reiner Äthylalkohol haben also in vivo nach peroraler Zufuhr einen hemmenden Einfluß auf die mit dem ELT und dem Fearnley-Test gemessene Fibrinolyse-Reaktionszeiten.

Dieses Ergebnis widerspricht bezüglich Alkohol und Whisky den Arbeiten von Fearnley (8) und Nilsson (9).

FEARNLEY fand bei 9 Vp, deren Lysiszeit durch Bier stark verlängert worden war, mit dem Fearnley-Test 2 Stunden nach Gabe von 2 oz. (56,698 g) Whisky keinen merklichen Effekt auf die fibrinolytische Aktivität irgendeiner Vp. Jedoch war die von ihm verabreichte Menge wesentlich geringer als bei den Versuchen des Autors; da bei Whisky der Hemmeffekt sowieso schwächer ist als bei Bier, war sie möglicherweise unterschwellig.

Reiner Alkohol wurde von FEARNLEY nur 3 Vp gegeben, die einmal 1 oz (= 28,349 g) und bei einer anderen Gelegenheit 2 oz (= 56,698 g) erhielten. Das Ergebnis war nicht eindeutig.

NILSSON fand mit der Fibrinplattenmethode bei 11 Vp zwei Stunden nach Gabe von 150 - 240 ml 40% Alkohol einen geringen Rückgang der fibrinolytischen Aktivität, den sie aber vernachlässigte. Ob diese Aktivitätsverminderung signifikant ist, läßt sich nicht feststellen, weil nur ein Fibrinolyse-Test-Durchschnittswert, zudem ohne Standardabweichung angegeben ist. So scheint die Ablehnung der Wirksamkeit von Whisky und Alkohol auf Fibrinolyse-Reaktionen durch die genannten Autoren nicht ausreichend begründet.

Der Effekt von Bier wird, das zeigt auch die vorliegende Arbeit, in Hinsicht auf die erreichte Signifikanz bei allen Messungen und die mittlere Größe der Hemmung von Whisky und Alkohol nicht erreicht. Zwischen diesen bestehen keine wesentlichen Unterschiede (Tab.7 und 8). Es ist daher anzunehmen, daß Alkohol eine gewisse fibrinolysehemmende Wirkung hat und auch die Ursache für die Wirkung des Whiskys ist, während im Bier noch eine oder mehrere, möglicherweise starker hemmende Komponenten hinzutreten.

Der Unterschied in der Stärke des durch ein Getränk hervorgerufenen Effekts bei den einzelnen Vp könnte durch die individuell verschiedene Resorptions- und Abbaugeschwindigkeit dieser Substanzen bedingt sein.

Hopfenextrakt in der in den "Hovaletten" enthaltenen Form scheint den zusätzlichen Fibrinolysehemmfaktor des Bieres nicht zu enthalten, soweit man das aus vier negativ verlaufenen Versuchen schließen kann.

Es ist aber zu bedenken, daß die Inhaltsstoffe des Hopfens beim Kochen der Würze und bei der Gärung weitgehend umgewandelt werden, so daß möglicherweise ein erst beim Brauen aus dem Hopfen entstandenes Produkt eine fibrinolysehemmende Wirkung haben könnte. So wird der wichtigste Bitterstoff des Bieres, das Isonumulon, größtenteils erst während des Würzekochens aus dem Humulon gebildet, das zu 5 - 12% im Hopfen enthalten ist.

Umgekehrt werden die anderen Hopfenbitterstoffe von beim Kochen koagulierendem Eiweiß absorbiert und z.T. mit diesem weitgehend ausgeschieden. Hopfengerbstoff bildet mit den Albumosen der Würze Verbindungen, die teilweise ausgeschieden werden, teilweise noch im fertigen Bier vorhanden sind, wo sie bei niedrigen Temperaturen ausgeschieden werden können (19).

So schließt das Ergebnis des Versuchs mit Hopfenextrakt nicht aus, daß ein aus dem Hopfen beim Brauen entstandenes Produkt wirksam sein könnte. Eine Versuchsreihe

mit Ausschlagwürze, in der geklärt werden sollte, ob ein Hemmeffekt des Biers schon vor der Gärung vorhanden ist, mußte abgebrochen werden.

Bier ist ein Produkt, das aus Pflanzen durch biologische Vorgänge (Keimen der Gerste, Gärung mit Hefe) in einem großtechnischen Prozeß gewonnen wird. Die Zahl der entstehenden organischen Verbindungen ist daher mannigfaltig. Die chemische Zusammensetzung des fertigen Bieres ist nicht vollständig bekannt.

So erscheint es fast aussichtslos, durch eine systematische Prüfung aller Bestandteile des Bieres denjenigen zu finden, der außer Alkohol für die fibrinolysehemmende Wirkung des Bieres verantwortlich ist. Einige der wichtigsten Inhaltsstoffe sind Hauptbestandteile unserer Nahrung, die als wirkungslos bekannt sind, andere wurden in den erwähnten Arbeiten geprüft.

Diese Untersuchung zeigt, daß Athylalkohol einen gewissen Anteil an der fibrinolysehemmenden Wirkung des Bieres hat.

Der Angriffspunkt von Bier und Alkohol im fibrinolytischen System ist noch weitgehend unbekannt.

Die Versuche von NILSSON ergaben eine Hemmung von Fibrinolyse-Aktivatoren durch Bier und Wein in vitro.

Grundsätzlich sind folgende Angriffspunkte möglich:

1. Bei der Reaktion des Plasmins mit dem Fibrin (Anti-plasmin),
2. bei der Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin (Antiaktivator),
3. Beeinflussung der Freisetzung von Aktivatoren oder Proaktivatoren auf neuralem oder hormonellem Wege.

Gegen eine Hemmung des fibrinolytischen Systems auf neuralem oder humoralem Wege spricht bis zu einem gewissen Grad, daß bei Bier die Hemmung auch in vitro erfolgt.

Es ist allerdings denkbar, daß die in vivo- und die in vitro-Wirkung auf verschiedenen Ursachen beruhen.

Zu erwägen ist, ob die sedative Wirkung des Alkohols durch ihren Einfluß auf das vegetative Nervensystem (VNS) eine Rolle spielt. Bei Bier kommt zusätzlich der sedative Effekt des Hopfens - therapeutisch z.B. in den "Hovaletten" genutzt - infrage. (Allerdings zeigte ja Hopfenextrakt allein bei den bisherigen Versuchen keinen antifibrinolytischen Effekt.)

Über den Einfluß des VNS auf den Zustand des fibrinolytischen Systems ist wenig bekannt. Lediglich über eine Aktivierung durch rasche i.v.-Injektion von (Nor)adrenalin oder Acetylcholin wird berichtet (20, 21).

Ob auch eine Hemmung des fibrinolytischen Systems durch das VNS erfolgen kann, ist ungeklärt.

Zusammenfassend läßt sich nur feststellen, daß einer Antiaktivator-Wirkung von Bier und Alkohol die wenigsten Einwände entgegenstehen. Die Frage des Wirkungsmechanismus bedarf weiterer Klärung.

## ZUSAMMENFASSUNG

An je einer Gruppe von ca. 10 Vp wurde die Wirkung von Bier, Whisky und Äthylalkohol auf die Fibrinolyse erprobt. Dabei zeigten Bier, Whisky und Äthylalkohol eine signifikante Hemmung der Fibrinolyse. Der Einfluß von Bier war wesentlich stärker als der von Whisky und Alkohol, die sich ungefähr entsprachen, so daß im Bier außer dem Alkohol noch eine zusätzliche Inhibitoraktivität enthalten sein muß, die nicht den nativen Hopfeninhaltsstoffen zu entstammen scheint.

## LITERATURVERZEICHNIS

1. GASTPAR, H., Metastasierung und Blutgerinnung, Vortrag auf der 11. Tagung d. deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blut- und Gerinnungsforschung, Wien 1967.
2. SHERRY, S., FLETCHER, A.P. ALKJAERSIG, Fibrinolyse bei Hepatopathien, Med.Klinik Nr.18, 62.Jahrgang, 1967.
3. FLETCHER A.P., BIEDERMANN O., MOORE D., ALKJAERSIG Norma and SHERRY S., Abnormal plasminogen-plasmin system activity (fibrinolysis) in patients with hepatic cirrhosis, it's cause and consequences, J.of Clin. Invest. 43, 1, 1964, S.681 - 694.
4. SHERRY, S., Fibrinogenmangel, Fibrinolyse und Thrombolyse, Das medizinische Prisma Nr.2, Ingelheim am Rhein, 1967 bei C.H. Boeringer Sohn, S. 17.
5. PSCHYREMBEL, W., Praktische Geburtshilfe, Berlin 1966 bei Walter de Gruyter & Co, S. 501, 502.
6. MARX, R., Über thrombophile und hämorrhagische Diathesen bei Krebs, Vortrag auf der 11.Tagung d. deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blut- und Gerinnungsforschung, Wien 1967, S. 7 - 11.
7. CHAKRABARTI, R., FEARNLEY, G.R., HOCKING Elizabeth D., DELITHEOS, A., CLARKE, G.M., Fibrinolytic activity related to age in survivors of myocardial infarction, Lancet 1966 I, S. 573.
8. FEARNLEY, G.R., FERGUSON, J., CHAKRABARTI, R., VICENT, C.T., Effect of beer on blood fibrinolytic activity, The lancet 1960, S. 184.
9. NILSSON, J.M., BJÖRKMAN, S.E., v.STUDNITZ, W., HALLEN, A., Antifibrinolytic activity of certain pectins, Thrombosis and Diathesis haemorrhagica Bd.VI, 1961, S. 177.

10. RUX, I., Über die Beeinflussung der Fibrinolyse durch einige Pektinsubstanzen und alkoholische Getränke, Med. Diss. München 1964.
11. BLIX, S., Studies on the fibrinolytic System in the Eoglobulin fraction of human plasma, Scandinav. Journ.Clin.lab. Investigation Vol.13 Supp. 58. Oslo 1961.
12. FEARNLEY, G.R., BARLMFORTH, G., FEARNLEY, E., Evidence of a diurnal fibrinolytic rhythm, with a simple method of measuring natural fibrinolysis, Clin. Sci. 1957, 16, 645.
13. V.KAULLA, K.N., Chemistry of thrombolysis; human fibrinolytic enzymes, Springfield, Illinois, USA 1963 bei Charles C.Thomas, Kap. 19.
14. OGSTON, OGSTON, FULLERTON, Plasminogen content of thrombi Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica S.229/15, 1966.
15. SCHULTE, W., Fibrinolytische Aktivität von Handelsthrombinen und ihr Einfluß auf die Genauigkeit der Standardfibrinplattenmethode. Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica S.561, 13, 1965.
16. KOTTINEN, Y., Some observations on the effect of Thrombin on the antifibrinolytic aspect of streptokinase. Scand. J.Clin. and lab. Invest. 568-569, 14, 1962.
17. ASTRUP, T., HENRICKSEN, J. and KWAAN, H.C., Protease content and fibrinolytic activity of human leucocytes. Blood 26, 1966, S. 607.
18. Documenta Geigy-Wissenschaftliche Tab., Basel 1960 bei J.R. Geigy A.G., S. 146 - 170.
19. ULLMANNs Encyclopädie d.techn.Chemie, 4.Bd., Herausgeber Wilhelm Foerst, München-Berlin 1953 bei Urban & Schwarzenberg, S. 374.
20. Wie 4) S. 16.
21. Wie 13) Kap. 20.

Die experimentellen Untersuchungen zu dieser Arbeit wurden im Laboratorium für Hämostaseologie der I.Med.Klinik der Universität München durchgeführt.

Ich danke Herrn Professor Dr.Marx für die Erteilung des Themas und seine kritischen Ratschläge bei der Durchführung der Versuche, sowie allen, die sich freundlicherweise als Versuchspersonen zur Verfügung gestellt haben.

## LEBENSLAUF

Am 12.6.1940 wurde ich als Sohn des Reg.-Ratrates  
Hagl.-Ing. Johann von Ingereleben und seiner Frau  
Liselotte, geb. Teuffer, in Berlin geboren.

1948 kam ich dort in die Volksschule. 1948 zogen wir  
nach Düsseldorf, wo ich 1950 in das humanistische  
Rethel-Gymnasium aufgenommen wurde.

1955 starb mein Vater. Am 5.5.1960 legte ich die  
Reifeprüfung ab und begann anschließend das Mathematik-  
studium an der Universität Freiburg. Im Winter-  
semester 1960/61 studierte ich in Köln und bestand  
dort am 18.4.1961 das Vorphysikum.

Danach ging ich wieder nach Freiburg, wo ich am  
11.7.1961 das Physikum ablegte. Nach einem Semester  
in Düsseldorf immatrikulierte ich mich in München,  
wo ich im Sommersemester 1961 in die Studienrichtung  
des Deutschen Volkes aufgenommen wurde. Dort schloß  
ich am 20.6.1966 das Studium mit dem Staatsexamen  
ab.







